

BIFURKÁCIÓK BIOLÓGIAI MODELLEKBEN

A doktori értekezés tézisei



Eötvös Loránd Tudományegyetem

Matematika Doktori Iskola

vezető: Laczkovich Miklós

Alkalmazott Matematika Doktori Program

vezető: Michaletzky György

témavezető:

Simon L. Péter, PhD

egyetemi docens

készítette:

Nagy Bálint

Kutatóhely neve:

Dunaújvárosi Főiskola

2010.

1. Bevezetés

Jelen füzet a Biológiai órák bifurkációi címmel az Eötvös Loránd Tudományegyetem Matematika Doktori Iskolájának Alkalmazott Matematika Programján készített, 2010-ben benyújtott doktori értekezésem téziseit tartalmazza.

A 2. fejezetben röviden ismertetem az értekezésben használt eszközöket és módszereket. A 3. fejezetben összefoglalom kutatásom eredményeit, megfogalmazom a téziseimet. A 3.1 fejezetben a *Drosophila Melanogaster* biológiai órájának vizsgálata során bizonyított állításaimat ismertetem. A 3.2 fejezetben a *Neurospora Crassa* órájának leírására használt különböző modellek tulajdonságait bemutató állításaimat tárgyalom.

2. Alkalmazott módszerek

Ebben a fejezetben röviden ismertetem a parametrikus reprezentáció módszerét. Tekintsük a következő egyenletet

$$\dot{X}(t) = \mathcal{F}(X(t), u), \quad (1)$$

ahol $\mathcal{F} : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^n$ differenciálható függvény, $X \in \mathbb{R}^n$ az állapotváltozók vektora és $u \in \mathbb{R}^2$ a paraméterek vektora.

Tegyük fel, hogy az egyensúlyi pontokat meghatározó $\mathcal{F}(X, u) = 0$ egyenletrendszer egyetlen egyenletté redukálható. Azt is feltesszük, hogy az u_1 és u_2 kontrollparaméterek lineárisan szerepelnek a redukált egyenlet jobb oldalán. Így a redukált egyenlet a következő alakban írható

$$f(x, u_1, u_2) = f_0(x) + f_1(x)u_1 + f_2(x)u_2 = 0 \quad (2)$$

Az implicit függvény tétel szerint a (2) egyenlet megoldásainak száma akkor változhat, ha $f(x, u_1, u_2) = 0$ és $f'(x, u_1, u_2) = 0$, ahol a vessző az x szerinti deriválást jelenti. Az S nyereg-csomó bifurkációs halmazt a következők szerint értelmezzük:

$$S = \{u \in \mathbb{R}^2 : \exists x \in \mathbb{R}, f(x, u_1, u_2) = f'(x, u_1, u_2) = 0\},$$

amely a PRM segítségével egy x -szel paraméterezett görbeként adható meg.

Az (u_1, u_2) meghatározása céljából megoldjuk az $f(x, u_1, u_2) = 0$ és az $f'(x, u_1, u_2) = 0$ egyenletekből álló egyenletrendszert. A megoldás a D -görbe parametrikus alakja.

A következő lemmák alapján a D -görbe segítségével meghatározható a (2) egyenlet megoldásainak száma és azok értéke.

1. Lemma (Érintő tulajdonság). Az $x \in \mathbb{R}$ szám megoldása az u_1 és u_2 paraméterértékekkel felírt (2) egyenletnek pontosan akkor, ha az (u_1, u_2) pontból érintő húzható a D -görbe x paraméterhez tartozó $D(x)$ pontjához.

2. Lemma (Konvexitási tulajdonság). A D -görbe közös érintő vagy közös aszimptota mentén egymáshoz csatlakozó konvex ívekből áll. A különböző ívek konvexitása azt jelenti, hogy az ívek bármely pontban az érintő ugyanazon oldalán helyezkednek el.

3. Lemma (Csúcspont). Legyen $b(x) = f_0''(x) + f_1''(x)D_1(x) + f_2''(x)D_2(x)$. Ha $b(x)$ előjelet vált x_0 -ban akkor a D -görbe x_0 paraméterű pontjában csúcspont van.

A D -görbét az (u_1, u_2) paramétersíkban ábrázolhatjuk. Legyen $U = (u_1^*, u_2^*)$ rögzített paraméterpár. Ha U átlépi a D -görbét, akkor a (2) megoldásainak száma, és így az (1) egyensúlyi pontjainak száma is kettővel változik.

A három-, és négyváltozós rendszerek egyensúlyi pontjainak stabilitását az alábbi két lemma segítségével vizsgálhatjuk.

4. Lemma. Legyen az $\dot{X}(t) = \mathcal{H}(X(t), u)$ Jacobi-mátrixa $J \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$, $X \in \mathbb{R}^3$ az állapotváltozók vektora és $u \in \mathbb{R}^k$ a paraméterek vektora. Jelölje a J mátrix determinánsát $\text{Det}J$, nyomát $\text{Tr}J$, legyen továbbá J_{11} , J_{22} és J_{33} a J megfelelő elemhez tartozó aldeterminánsa. Vezessük be a következő jelölést:

$$g = \text{Tr}J(J_{11} + J_{22} + J_{33}) - \text{Det}J.$$

Ha J mátrixnak két tisztán képzetes sajátértéke van, akkor $g = 0$.

5. Lemma. Legyen az $\dot{X}(t) = \mathcal{F}(X(t), u)$ egyenlet Jacobi-mátrixa $J \in \mathbb{R}^{4 \times 4}$. Legyen $X \in \mathbb{R}^4$ az állapotváltozók vektora, $u \in \mathbb{R}^k$ a paraméterek vektora. Legyen $P(\cdot)$ a J karakterisztikus polinomja. $P(\lambda) = c_0 + c_1\lambda + c_2\lambda^2 + c_3\lambda^3 + \lambda^4$. A J mátrixnak pontosan két tisztán képzetes sajátértéke van pontosan akkor, ha $c_0c_3^2 - c_1c_2c_3 + c_1^2 = 0$ és $c_1c_3 > 0$.

3. Tézisek

3.1. A *Drosophila* biológiai órájának analízise

A fejezetben szerplő téziseket az [1., 2.] dolgozataimban bizonyítom. A *Drosophila* *Melanogaster* biológiai órájának vizsgálatához a Tyson által javasolt rendszert vizsgáljuk:

$$\dot{M} = \frac{\nu_m}{1 + \left(\frac{P_2}{P_c}\right)^2} - k_m M \quad (3)$$

$$\dot{P}_1 = \nu_p M - \frac{k_1 P_1}{J_p + P_1 + r P_2} - k_3 P_1 - 2k_a P_1^2 + 2k_d P_2 \quad (4)$$

$$\dot{P}_2 = k_a P_1^2 - k_d P_2 - \frac{k_2 P_2}{J_p + P_1 + r P_2} - k_3 P_2, \quad (5)$$

Legyen $h_0(P_1) = -k_a r P_1^2 + (k_d + k_3)(J_p + P_1) + k_2$.

$$P_2 = h_1(P_1) = \frac{-h_0(P_1) + \sqrt{h_0^2(P_1) + 4r(k_d + k_3)(J_p + P_1)k_a P_1^2}}{2r(k_d + k_3)}$$

$$M = h_2(P_1) = \frac{\nu_m P_c^2}{k_m(P_c^2 + h_1^2(P_1))}.$$

$$h_3(P_1) = -\frac{P_1}{J_p + P_1 + r h_1(P_1)},$$

$$h_4(P_1) = -k_3 P_1 - 2k_a P_1^2 + 2k_d h_1(P_1).$$

A fenti modellre a PRM-t alkalmazva:

$$\nu_p = D_1(P_1) : = \frac{h'_4(P_1)h_3(P_1) - h'_3(P_1)h_4(P_1)}{h_2(P_1)h'_3(P_1) - h'_2(P_1)h_3(P_1)}, \quad (6)$$

$$k_1 = D_2(P_1) : = \frac{h'_2(P_1)h_4(P_1) - h'_4(P_1)h_2(P_1)}{h_2(P_1)h'_3(P_1) - h'_2(P_1)h_3(P_1)}. \quad (7)$$

- 1. Állítás.** Minden $P_1 > 0$ esetén (1.) $h_1(P_1) > 0$ és $h'_1(P_1) > 0$.
 (2.) $k_a P_1^2 - k_d h_1(P_1) > 0$. (3.) $0 < P_1 h'_1(P_1) - h_1(P_1) < k_a P_1^2 k_d^{-1}$.

Jelölje ν_p számlálóját (6)-ben $F(P_1)$, k_1 -ét (7)-ben $G(P_1)$.

- 6. Lemma.** Minden $P_1 > 0$ esetén $F(P_1) > 0$ és $G(P_1) > 0$.

Jelölje ν_p és k_1 nevezőjét (6)–(7)-ben $N(P_1)$.

- 7. Lemma.** A paraméterek minden lehetséges értékére teljesülnek a következő állítások. (1.) $N(0) < 0$, (2.) $\lim_{P_1 \rightarrow \infty} N(P_1) = 0$, (3.) Elegendően nagy P_1 esetén $N(P_1) < 0$.

- 8. Lemma.** 1. Ha $N(P_1) < 0$ minden $P_1 > 0$ esetén, akkor a D -görbe a IV. negyedben fekszik.

2. Ha létezik olyan $(p_1, p_2) \subset \mathbb{R}$ nyílt intervallum, hogy $N(P_1) > 0$ minden $P_1 \in (p_1, p_2)$ esetén és $N(P_1) < 0$ minden $P_1 \in \mathbb{R} \setminus (p_1, p_2)$ esetén, akkor a D -görbe három független darabból áll. A (p_1, p_2) intervallumhoz tartozó darab az I. síknegyedben, a többi a IV. negyedben található.

A 7. Lemma és a 8. Lemma miatt a D -görbe a következő két osztály valamelyikébe tartozik: \mathcal{D}_1 : A D -görbe a IV. negyedben fekszik, vagy \mathcal{D}_2 : A D -görbe egyik ága az I. negyedben, a többi része a IV. negyedben fekszik. Az ágak közös aszimptotával rendelkeznek a szakadási pontokban. Az I. negyedben fekvő ágon van egy csúcs.

1. Tézis:

- (1) Ha a D -görbe a \mathcal{D}_1 osztályhoz tartozik és ν_p , k_1 pozitív, akkor a (3)–(5) rendszernek egy pozitív koordinátahármassal rendelkező egyensúlyi pontja van.
- (2) Ha a D -görbe a \mathcal{D}_2 osztályhoz tartozik és ν_p , k_1 pozitív, akkor két eset lehetséges. Ha (ν_p, k_1) a D -görbe I. negyedbeli csúcsán belül van, akkor a (3)–(5) rendszernek három pozitív koordinátahármassal rendelkező egyensúlyi pontja van. Ha (ν_p, k_1) a fenti csúcson kívül van, akkor a rendszernek egy egyensúlyi pontja van.

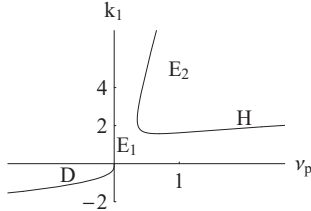
A H -görbét a (ν_p, k_1) paramétersíkban a (2) és $g = 0$ egyenletekkel adjuk meg. Azaz a H -görbe paraméteres alakja $H_1(P_1) = \nu_p$, $H_2(P_1) = k_1$, ahol ν_p és k_1 a következő rendszer által adottak

$$\begin{aligned}\nu_p h_2(P_1) + k_1 h_3(P_1) + h_4(P_1) &= 0 \\ \text{Tr} J(J_{11} + J_{22} + J_{33}) - \text{Det} J &= 0.\end{aligned}$$

A paraméterek rögzítése esetén a D - és H - görbéket a (ν_p, k_1) síkban ábrázolhatjuk. Numerikus vizsgálataink alapján a H -görbék két osztályba sorolhatóak: \mathcal{H}_1 : A H -görbe pozitív részének nincs önmetszés pontja, vagy \mathcal{H}_2 : A H -görbe pozitív részén hurok van.

2. Tézis: Tegyük fel, hogy a D -görbe a \mathcal{D}_1 , a H -görbe a \mathcal{H}_1 osztályhoz tartozik, és ν_p , k_1 pozitív. A 1. ábra jelölései szerint:

1. Ha $(\nu_p, k_1) \in E_1$, akkor a (3)-(5) rendszernek egy stabil egyensúlyi pontja van.
2. Ha $(\nu_p, k_1) \in E_2$, akkor a (3)-(5) rendszernek egy instabil egyensúlyi pontja van.

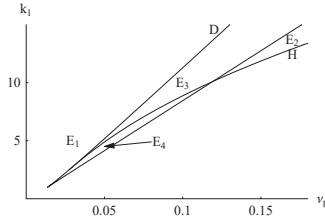


1. ábra. D -görbe, H -görbe és az E_1 , E_2 tartományok $P_c = 0.01$ esetén.

3. Tézis: Tegyük fel, hogy a D -görbe a \mathcal{D}_2 , a H -görbe a \mathcal{H}_2 osztályhoz tartozik, és ν_p , k_1 pozitív. A 2. ábra jelölései szerint:

1. Ha $(\nu_p, k_1) \in E_1$, akkor az (3)-(5) rendszernek egy stabil egyensúlyi pontja van.

2. Ha $(\nu_p, k_1) \in E_2$, akkor az (3)–(5) rendszernek egy instabil egyensúlyi pontja van.
3. Ha $(\nu_p, k_1) \in E_3$, akkor az (3)–(5) rendszernek három egyensúlyi pontja van. Ezek közül kettő instabil, egy stabil.
4. Ha $(\nu_p, k_1) \in E_4$, akkor az (3)–(5) rendszernek három egyensúlyi pontja van. Ezek közül kettő stabil, egy instabil.



2. ábra. D-görbe, H-görbe és az E_1 , E_2 , E_3 , E_4 tartományok $P_c = 0.5$ esetén.

A PRM hatékonyságát hangsúlyozza, hogy egy viszonylag szűk paraméter-tartomány, ahol két stabil határciklus létezik, numerikusan meghatározható.

3.2. A *Neurospora* biológiai órájának analízise

A fejezetben szereplő téziseket a [3., 4., 5] dolgozataimban bizonyítom. A *Neurospora Crassa* biológiai órájának vizsgálatához a Gonze-féle modellt tekintjük:

$$\dot{M} = \nu_s \frac{K_I^n}{K_I^n + F_N^n} - \nu_m \frac{M}{K_m + M} \quad (8)$$

$$\dot{F}_C = k_s M - \nu_d \frac{F_C}{K_d + F_C} - k_1 F_C + k_2 F_N \quad (9)$$

$$\dot{F}_N = k_1 F_C - k_2 F_N \quad (10)$$

Legyen $C_1 = K_I^n K_m k_2^n k_s \nu_s$, $C_2 = K_I^n k_2^n (\nu_m - \nu_s)$, $C_3 = \nu_m k_1^n$.

Ekkor (10)-(12) rendszer egyensúlyi pontjait leíró egyenletrendszer egyetlen egyenletté redukálható:

$$-C_1 K_d + \nu_d (C_2 F_C + C_3 F_C^{n+1}) - C_1 F_C = 0.$$

9. Lemma. • Ha $F_C = 0$ akkor $K_d = 0$ és $\operatorname{sgn} \nu_d = \operatorname{sgn} (\nu_m - \nu_s)$;

• $\lim_{F_C \rightarrow \infty} \nu_d = 0$; továbbá $\lim_{F_C \rightarrow \infty} K_d = -\infty$.

10. Lemma. 1. Ha $\nu_m - \nu_s > 0$ akkor N pozitív minden $F_C \geq 0$ esetén.

2. Ha $\nu_m - \nu_s < 0$ akkor az N nevezőnek $F_C = \sqrt[n]{\frac{-C_2}{C_3(n+1)}}$ zérushelye.

1. Következmény. Ha $\nu_m - \nu_s > 0$, akkor a D -görbe a II. síknegyedben fekszik, azaz $K_d < 0$, $\nu_d > 0$ minden $F_C > 0$ esetén.

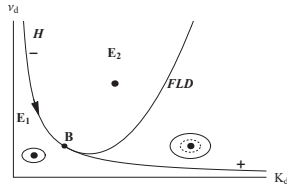
2. Következmény. Ha $\nu_m - \nu_s < 0$ akkor D -görbének két ága van.

• Az $F_C < \sqrt[n]{\frac{-C_2}{C_3(n+1)}}$ -nak megfelelő ág a IV. síknegyedben fekszik,

• az $F_C > \sqrt[n]{\frac{-C_2}{C_3(n+1)}}$ -nak megfelelő ág pedig a II. síknegyedben.

4. Tézis: A (8)-(10) rendszernek egyetlen egyensúlyi pontja van, ha a paraméterek pozitívak.

Az előző fejezetben részletezett megfontolásokhoz hasonlóan ábrázolhatók a D - és H -görbék. Az eredmények összefoglalása a 3. ábrán látható bifurkációs diagram.



3. ábra. A Gonze-modell bifurkációs diagramja

3.3. Gonze-féle négyváltozós modell

A Gonze-féle négyváltozós modell a fenti modell finomítása.

$$\dot{M} = \nu_s \frac{K_I^n}{K_I^n + F_N^n} - \nu_m \frac{M}{K_m + M} \quad (11)$$

$$\dot{F}_C = k_s M - k_1 F_C + k_2 F_N - k F_C \quad (12)$$

$$\dot{F}_S = k F_C - \frac{F_S}{K_d + F_S} \quad (13)$$

$$\dot{F}_N = k_1 F_C - k_2 F_N - \nu_{dN} \frac{F_N}{K_{dN} + F_N} \quad (14)$$

5. Tézis: A (11)–(14) rendszernek a paraméterek bármely pozitív értéke esetén egyetlen egyensúlyi pontja van.

A 3.2. fejezet 2. Tétele és a 3.3. fejezet 4. Állítása szerint megállapítható, hogy a Gonze-féle három-, és négyváltozós rendszer az egyensúlyi pontok számát tekintve megegyezik.

3.4. François modellje

A *Neurospora Crassa* biológiai óráját leíró harmadik rendszert is tekintünk.

Ez a rendszer a François-féle MFL modell:

$$\dot{g} = \tilde{\theta} \left[(1 - g) - g \frac{A}{A_0} \right] \quad (15)$$

$$\dot{r} = \rho_0 g + \rho_1 (1 - g) - r \quad (16)$$

$$\dot{B} = \frac{1}{\delta} (r - AB) - d_b B \quad (17)$$

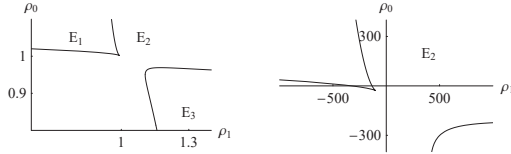
$$\dot{A} = \frac{1}{\delta} (1 - AB) + \mu \tilde{\theta} \left[(1 - g) - g \frac{A}{A_0} \right] - d_a A \quad (18)$$

6. Tézis: A (15)–(18) rendszer D -görbénél $A = \sqrt[3]{A_0 d_b d_a^{-1}}$ paraméter-értéknél csúcs van.

7. Tézis: Ha $\rho_1(A^c) > 0$ akkor a D -görbe két részre osztja az I . síknegyedet. A 4. ábra jelöléseivel

- ha $(\rho_1^*, \rho_0^*) \in E_1$, akkor a (15)–(18) rendszernek a ρ_1^*, ρ_0^* paraméterekkel három egyensúlyi pontja van.

- ha $(\rho_1^*, \rho_0^*) \in E_2$, akkor a (15)-(18) rendszernek a ρ_1^*, ρ_0^* paraméterekkel egyetlen egyensúlyi pontja van.



4. ábra. Az MFL bifurkációs diagramja $\delta = 0.003$ és $\delta = 20$ esetén.

4. A tézisek alapjául szolgáló közlemények

1. Nagy, B. Comparison of the bifurcation curves of a two-variable and a three-variable circadian rhythm model, *Appl. Math. Modelling*, (2008) **32** pp. 1587-1598. doi: 10.1016/j.apm.2007.03.013 c.
2. Nagy, B. Limit Cycles and Bifurcations in a Biological Clock Model *Lect. Notes in Comp. Sci.* (2008) **4818** pp. 209-216.
3. Nagy, B. Analysis of the Biological Clock of Neurospora, *J. Comp. Appl. Math.* **226** (2009), pp. 298-305 doi: 10.1016/j.cam.2008.08.006
4. Nagy, B.: Bifurcations of a one-loop circadian rhythm model, megjelenés alatt, *Int. J. Qual. Th. Diff. Eq. Appl.*, Vol. **3.**, No. **1.**
5. Nagy, B.: Egy *Neurospora*-modell egyensúlyi pontjairól, *Budapest*, 2008. Tavaszi Szél Konferencia, ISBN 978-963-87569-2-3.